

Stellungnahme Novo Nordisk Pharma GmbH zum Berichtsplan „Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ – Auftrag A05-05C

Kommentare zum Berichtsplan:

Berichtsplan Seite 2 - Punkt 1 Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus

Im Berichtsplan begründet das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) die pharmakokinetischen bzw. -dynamischen Eigenschaften von Gliniden (rascher Wirkeintritt mit initial hoher Wirkung und einer insgesamt kurzen Wirkdauer) singular und kausal mit einer anderen Bindungsstelle von Gliniden an der Beta-Zellmembran im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen.

Hierzu ist Folgendes festzustellen: Die Pharmakologie einer Substanz und damit die Wirkung am Rezeptor wird wesentlich durch Resorptions-, Verteilungsgeschwindigkeit und -räume sowie durch die Eliminationsgeschwindigkeit bestimmt¹.

Unter diesem Gesichtspunkt ist die vom IQWiG dargestellte Kausalität zu korrigieren.

Berichtsplan Seite 2 - Punkt 1 Langfristige Komplikationen des Typ 2 Diabetes mellitus

Das IQWiG postuliert auf Seite 2 des Berichtsplans, dass das Ausmaß der Blutzuckersenkung für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 keinen validen Surrogatparameter darstellt.

Zunächst ist anzumerken, dass nationale wie internationale Leitlinien bzw. Positionspapiere zu Diabetes mellitus Typ 2 eine Senkung des HbA_{1c} mit einer Verminderung des Risikos zur Entwicklung von Folgekomplikationen verknüpfen^{2,3,4}. In diesen Leitlinien stellt das HbA_{1c} daher einen zentralen und eigenständigen Zielparameter für die langfristige Blutzuckereinstellung dar. Im Hinblick auf nationale und internationale Leitlinien und Standards bezieht das IQWiG damit eine fundamental andere Position obwohl es nach § 35b Abs. 1 Satz 5 SGB V aufgefordert ist, auf der Grundlage der in den jeweiligen Fachkreisen anerkannten internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie eine auftragsbezogene Erarbeitung von Bewertungen durchzuführen.

Selbst bei den vom IQWiG herausgegebenen internetbasierten Gesundheitsinformationen wird die Höhe des HbA_{1c}-Werts in Zusammenhang mit einem höheren Risiko für diabetesbedingte Folgeerkrankungen gebracht⁵.

Es ist daher zu fordern, dass das HbA_{1c} als eigenständige Zielgröße zur Beurteilung der Blutzucker-Einstellung herangezogen wird und erhalten bleibt.

Berichtsplan Seite 5 - Punkt 4.1.1 Population

Der Berichtsplan schränkt die betrachtete Population anhand der Angaben zu Gegenanzeigen in den Fachinformationen zu den betrachteten Gliniden ein. Die nicht ausgeschlossene Population wird nicht weiter differenziert. Dies ist nicht sachgerecht, da von Gliniden Patientengruppen profitieren, die mit anderen oralen Antidiabetika nicht behandelt werden dürfen. Nach Angabe der Fachinformationen bestehen Gegenanzeigen bei Niereninsuffizienz und Nierenschäden verschiedener Schweregrade bei folgenden oralen Antidiabetika:

Metformin: Nierenversagen oder Störung der Nierenfunktion (Fachinformation Glucophage®: Kreatinin-Clearance < 60 ml/min, Fachinformation Metformin Sandoz® und Metformin ratiopharm®: „z. B. Serumkreatinin > 135 µmol/l bei Männern bzw. > 110 µmol/l bei Frauen“)⁶

Glibenclamid: bei schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Fachinformationen duraglucon®, Glib-ratiopharm®S, Glibenclamid Stada®)⁷

Glimepirid: Schwere Nieren- oder Leberfunktionsstörungen. Bei schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist ein Wechsel auf Insulin erforderlich (Fachinformation Amaryl®)⁸

Acarbose: darf nicht angewendet werden bei schwerer Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance von kleiner als 25 ml/min (Fachinformation Glucobay®)⁹

Miglitol: Kreatinin-Clearance kleiner als 25 ml/min (Fachinformation Diastabol®)¹⁰

Gliclazid: schwere Nieren- oder Leberinsuffizienz. In diesen Fällen wird empfohlen, Insulin einzusetzen (Fachinformation Diamicron Uno®)¹¹

Gliquidon: Bei starker Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min (Fachinformation Glurenorm®)¹²

Im Gegensatz dazu dürfen Glinide auch bei schweren Nierenfunktionsstörungen, ggf. unter Dosisanpassung, uneingeschränkt angewendet werden. Daher muss eine differenzierte Betrachtung des Nutzens für Patienten mit Nierenschäden erfolgen, da für diese Subpopulation gegenüber den nicht einsetzbaren oralen Antidiabetika ein Zusatznutzen vorhanden ist, der sich bereits im von der EMEA genehmigten Zulassungstext widerspiegelt. Aussagen der Fachinformationen sind für die Nutzenbewertung durch das IQWiG verbindlich. Die Fachinformation ist zwar nicht abschließend, doch darf die Nutzenbewertung von in der Fachinformation enthaltenen Aussagen nicht abweichen¹³.

Berichtsplan Seite 6 – Punkt 4.1.2.2 Konkretisierung der Kombinationspartner

Der Berichtsplan postuliert auf Seite 6, dass die Kombination mit anderen Antidiabetika außer Metformin für keines der beiden Glinide zugelassen ist. Dies gelte auch für Insulin.

Grundlage für dieses Postulat ist die Fachinformation von NovoNorm®, Ziffer 4.1¹⁴: **Repaglinide ist indiziert bei Patienten mit Typ Diabetes mellitus** (NIDDM, nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus), wenn der Blutzuckerspiegel durch Diät, Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität alleine nicht ausreichend gesenkt werden kann. **Repaglinide kann bei Typ 2 Diabetes in Kombination mit Metformin eingenommen werden, falls die Blutzuckereinstellung mit Metformin alleine nicht zufrieden stellend reguliert werden kann.**

Hierzu ist Folgendes festzustellen: Dem ersten Satz dieser Beschreibung des Anwendungsgebietes ist zu entnehmen, dass Repaglinide unter der Bedingung, dass der Blutzucker durch Diät, Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität alleine nicht ausreichend gesenkt werden kann, uneingeschränkt zur Therapie des Diabetes mellitus zugelassen ist, und zwar mangels einer weiteren Unterscheidung sowohl für die Monotherapie als auch für die Kombinationstherapie.

Der zweite Satz enthält lediglich eine Konkretisierung der Voraussetzung einer möglichen Kombinationstherapie mit Metformin und nur hinsichtlich dieser Kombinationstherapie eine Einschränkung. Eine solche Kombinationstherapie ist nämlich nur zulässig, wenn die Blutzuckereinstellung mit Metformin allein nicht zufrieden stellend reguliert werden kann. Hintergrund dieser Einschränkung ist der Umstand, dass nach dem Ergebnis einer klinischen Studie eine Kombinationstherapie mit Metformin mit einem erhöhten Risiko von Hypoglykämien verbunden ist (vgl. dazu Ziffer 4.4. der Fachinformation). Auf diese Risiken und den daraus resultierenden Vorrang der Monotherapie mit Metformin werden die Fachkreise durch die Konkretisierung des Anwendungsgebietes hingewiesen. Eine weitergehende Aussage lässt sich dem zweiten Satz nicht entnehmen. Des weiteren bestehen für Kombinationen von Repaglinide mit anderen Antidiabetika einschließlich Insulin keine Gegenanzeigen.

Daher ist zu fordern, dass für Repaglinide die dargestellten Einschränkungen im Berichtsplan in Bezug auf Kombinationspartner zurückzunehmen ist.

Berichtsplan Seite 8 Punkt 4.1.4 Studientypen

In RCTs wird im Allgemeinen eine stark selektierte Population untersucht, insbesondere werden Patienten mit Folgekomplikationen zumeist weitgehend ausgeschlossen. Dies kann den Versorgungsalltag nur unzureichend darstellen. Daher werden von international vergleichbaren Instituten weitere Daten in den Bewertungsprozess ausdrücklich mit einbezogen. Die Anwendung von § 20 Abs. 2 Verfahrensordnung besagt Folgendes: „¹Der Nutzen einer Methode ist durch qualitativ angemessene Unterlagen zu belegen. Dies sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe 1 mit patientenbezogenen Endpunkten (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) sein. ... Soweit qualitativ angemessene Unterlagen dieser Aussagekraft nicht vorliegen, erfolgt die Nutzen-Schaden-Abwägung einer Methode aufgrund qualitativ angemessener Unterlagen niedriger Evidenzstufen...“ Das NICE berücksichtigt unter anderem auch Beobachtungsstudien: „...however it is important to recognize that ... RCT data are often limited to selected populations, short time spans and selected comparator treatments. Therefore, good-quality observational studies will often be needed to supplement the RCT data.“¹⁵

Auch das DIMDI stellt auf seiner Webseite zu HTA-Methoden und -Prozessen unter dem Punkt statistische Übersichtsarbeiten fest: „Da nicht alle zu beurteilenden Aspekte der gesundheitlichen Versorgung anhand von randomisierten kontrollierten Studien (...) untersucht werden können, müssen für systematische Reviews bei Bedarf auch andere Studientypen herangezogen werden.“¹⁶

Nach dem aktuellen Gutachten des Sachverständigenrates zur Begutachtung der Entwicklungen im Gesundheitswesen (SVR) setzt sich der Nutzen einer Therapie aus der absoluten Wirksamkeit und der Angemessenheit der Therapie zusammen. Die Angemessenheit wird durch die Determinanten der relativen Wirksamkeit beschrieben. Die Nutzenbewertung des IQWiG muss demnach über die absolute Wirksamkeit hinausgehen und auch die relative Wirksamkeit prüfen. Explizit vom SVR genannt werden hier unter anderem die gesellschaftliche Akzeptanz (z. B. Legitimität, ethische und kulturelle Grundhaltungen), die Patientenpräferenzen sowie patientenbezogene Endpunkte. Ferner betont der SVR, dass der gesellschaftliche Nutzen im Vordergrund stehen sollte. Im Detail erklärt der SVR, dass die Angemessenheit kontextbezogen zu sehen ist. „Hierbei soll explizit nicht auf die absolute Wirksamkeit des randomisierten Versuches abgehoben werden, sondern auf einen Konsensprozess von Ärzten (...), um andere Aspekte in die Beurteilung mit aufzunehmen, die durch Wirksamkeit und Effizienz alleine nicht berücksichtigt werden. Dabei wird ausdrücklich auf den durchschnittlichen Patienten Bezug genommen, nicht den Patienten (...), der die Einschlusskriterien für die klinische Studie erfüllt (...).“¹⁷

Die Herausgeber der „10 Hannoveraner Thesen“¹⁸, eine Gruppe international anerkannter Wissenschaftler, kommt ebenfalls zum Schluss: „Studien höchster Evidenzstufe sind anzustreben, dürfen aber als Erkenntnisquelle für versorgungsrelevante Entscheidungen nicht überschätzt werden.“

Berichtsplan Seite 8 Punkt 4.1.5 Studiendauer:

Der systematische Ausschluss von Studien mit einer Laufzeit unter 24 Wochen steht im Widerspruch zu den Methoden anerkannter internationaler Institute:

Der Cochrane Review¹⁹ bezieht Studien ab einer Mindestbehandlungsdauer von 10 Wochen ein (Seite 3).

Nach den Kriterien der europäischen Arzneimittel-Zulassungsbehörde EMA²⁰ ist die Überlegenheit eines neuen Wirkstoffs gegenüber Placebo in einer Studie von mindestens 3 Monaten Dauer nachzuweisen.

Berichtsplan Seite 9 Punkt 4.1.6 Einschlusskriterien

Sollten Volltext-Publikationen aus Sicht des IQWiG Qualitätsmängel aufweisen, muss es möglich sein, die benötigten Informationen z. B. in Form von Studienberichten bereit zu stellen.

Berichtsplan Seite 12 Punkt 4 Informationsbeschaffung

Um eine verbindliche und eindeutige Kommunikation sowie Bereitstellung der angeforderten Daten sicherzustellen, ist es notwendig, dass die Hersteller konsequent in den laufenden Prozess eingebunden werden. So sollten alle vom IQWiG an Dritte gerichteten Anfragen (z. B. an Autoren) in Kopie auch den primär vom IQWiG angesprochenen deutschen Niederlassungen zugehen.

Fazit:

Das gegenwärtige Verfahren A05-05C zur Nutzenbewertung der Glinide ist an die neuen Anforderungen durch das GKV-WSG zur Einhaltung internationaler Standards anzupassen. Für Repaglinide wurde bereits in der Fachinformation (Fachinformation NovoNorm®, Oktober 2005)¹⁴ ein Zusatznutzen für definierte Patientengruppen seitens der Zulassungsbehörden festgestellt und ist damit als allgemein anerkannter, medizinischer Wissensstand zu werten. Dies kann durch eine Nutzenbewertung nur bestätigt werden.

Referenzen

¹ Forth M., Henschler D., Rummel W., Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 3. Auflage; Spektrum Akademischer Verlag, 1998.

² Scherbaum WA, Landgraf R (Hrsg): Evidenzbasierte Leitlinie - Antiglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2; http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/Leitlinie_Typ2_Diabetes.pdf; Zugriff am 21.9.2009 10:46.

³ Internationale Diabetes Federation (IDF). Global Guideline for Type 2 Diabetes. IDF Brüssel/Belgien 2005.

⁴ National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). National Clinical Guideline for Type 2 Diabetes; Management of blood glucose 2002. <http://guidance.nice.org.uk/page.aspx?o=36881>; Zugriff am 19.09.2007.

⁵ www.gesundheitsinformation.de/kurzwirksame-insulinanaloga-sind-sie-fuer-menschen-mit-typ-2-diabetes.336.270.de.html; Zugriff am 19.09.2007.

⁶ Fachinformation Glucophage®, Stand Februar 2007; Fachinformation Metformin Sandoz®, Stand Januar 2006; Fachinformation Metformin-ratiopharm®, Stand Juli 2006.

⁷Fachinformation duraglucon[®], Stand Oktober 2003; Fachinformation Glib-ratiopharm[®]S , Stand Februar 2004; Fachinformation Glibenclamid Stada[®], Stand Dezember 2005.

⁸Fachinformation Amaryl[®], Stand Juni 2006.

⁹Fachinformation Glucobay[®], Stand August 2006.

¹⁰Fachinformation Diastabol[®], Stand August 2007.

¹¹Fachinformation Diamicron Uno[®], Stand Juli 2002.

¹²Fachinformation Glurenorm[®], Stand August 2005.

¹³ BSG, vom 31.05.2006, B 6 KA 13/05 R -, Rn. 68ft., 71.

¹⁴Fachinformation NovoNorm[®], Stand Oktober 2005.

¹⁵ Nice; Guide to the Methods of Technology Appraisal, April 2004; S.10.

¹⁶ www.dimdi.de/static/de/hta/methoden/prozess/uebersicht.htm

¹⁷ SVR-Gutachten, Abs. 578, S. 445 f.

¹⁸ „Datenquellen und Methodik zur Nutzen- und Kosten-Nutzen-Bewertung des Arzneimitteleinsatzes aus Sicht der Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie“, 5. Juni 2007, Hannover.

¹⁹ Black C et al.; Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus (Review); The Cochrane Library 2007, Issue 3.

²⁰ EMEA CPMP Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus, 2002; S. 6; Absatz 2.3.3.3.
